



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COPIE OFFICIELLE

0433184

LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE
DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

ÉTABLIE A PARIS, LE 18 MARS 1987

*Pour le Directeur de l'Institut national
de la propriété industrielle*

Le Chef de Division

[Signature]

Y. CAMPENON

BA 267/090983

DEMANDE DE
(voir case cochée)

CERTIFICAT D'ADMISSION

DUPLICATA
DE LA REQUETE

DEMANDE DE NOUVELLE
DE DEMANDE DE TRANSFORMATION
 DEMANDE DE DIVISION
 TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE SPECIFICATION POUR EN

DEMANDE DE NOUVELLE
DE DEMANDE DE TRANSFORMATION
 DEMANDE DE DIVISION
 TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE SPECIFICATION POUR ENNOUVELLE ADDRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE A QUI TOUTE LA
CORRESPONDANCE DOIT ETRE ADDRESSEE.S.A. FEDIT-LORIOT
38 avenue Hoche
75008 PARIS

DATE DE REUVE DES PIÈCES	DATE DE DEP.
30 AVR 1985	30/04/1985

REFERENCE DU MANDATAIRE
DATE ET NUMERO DU DOCUMENT GENERAL 8691/PB

INTITULE DE L'INVENTION

Nouveau procédé de préparation de fibrates

2) DEMANDEUR : NOM ET PRENOMS, SOIGNIEZ LE NOM D'USINE OU

NOM DE
RECOMMANDATION 09

N° SIRENE, LE CAS ÉCHEANT

DENOMINATION ET GENRE DU DROIT

Française
38 avenue Hoche
75008 PARISTELEPHONE DU DEMANDEUR
PAYS FRANCE

3) INVENTEUR

LE DEMANDEUR EST
L'inventeur ou que la réponse est
l'inventeur X CATIV, VOTRE ADRESSE4) LE DEMANDEUR PEUT ETRE LE
DETARREUR DE LA DEMANDE
DOCUMENTAIRE SOUmis A PAYER
X 5) LE DEMANDEUR PEUT ETRE LE
DETARREUR DE LA DEMANDE
DOCUMENTAIRE SOUmis A PAYER
X 6) LE DEMANDEUR PEUT ETRE LE
DETARREUR DE LA DEMANDE
DOCUMENTAIRE SOUmis A PAYER
X 7) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE8) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE9) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE10) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE11) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE12) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE13) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE14) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE15) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE16) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE17) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE18) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE19) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE20) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE21) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE22) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE23) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE24) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE25) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE26) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE27) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE28) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE29) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE30) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE31) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE32) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE33) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE34) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE35) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE36) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE37) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE38) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE39) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE40) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE41) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE42) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE43) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE44) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE45) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE46) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE47) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE48) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE49) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE50) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE51) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE52) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE53) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE54) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE55) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE56) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE57) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE58) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE59) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE60) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE61) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE62) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE63) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE64) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE65) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE66) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE67) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE68) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE69) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE70) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE71) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE72) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE73) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE74) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE75) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE76) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE77) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE78) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE79) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE80) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE81) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE82) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE83) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE84) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE85) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE86) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE87) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE88) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE89) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE90) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE91) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE92) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE93) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE94) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE95) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE96) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE97) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE98) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE99) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE100) DATE DE PREMIER DEPOT
MATERIALISE PAR UN CHIFFRE

Numéro d'enregistrement de la demande

86 06258

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES BREVETS

Int. Cl.: 4

Ne pas tenir

compte de
ces chiffres

107 C 26/208, 67/24, 59/12

// A 61 K 31/215, 31/19



INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

86 06258

Titre de l'invention :

Nouveau procédé de préparation de fibrates

Le (s) soussigné (s)

Société anonyme dite :
SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES (S.O.R.I.)
38 avenue Hoché
75008 PARIS (France)

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (nom, prénoms, adresse)

- BOURGOGNE Jean-Pierre
17 rue du Bief du Moulin
21600 LONGVIL (France)

1

- SORNAY Rolland
Le Pré de la Croix
BROGNON
21490 RUFFEY LES ECHIREY (France)

tous deux de nationalité française

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS



Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du règlement du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

BT 24A / 171180

Date et

signature(s) du (des) demandeur(s) ou du mandataire

Le 30 avril 1986

S. A. Fédit à l'orient

J. H. Root 2001

12. First Quenching

Volume 11 No. 2000B Page

38, Avenue Hoche, 75000 Paris

[View all posts by admin](#) | [View all posts in category](#)

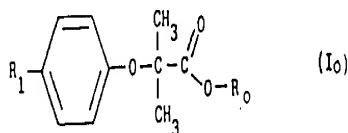
Elifur

۸۱۳

NOUVEAU PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE FIBRATES

La présente invention est relative à un nouveau procédé de préparation de fibrates.

On désigne par fibrates une famille de composés présentant des propriétés hypocholestérolémiantes et hypolipidémiantes répondant à la formule générale :



où R_1 représente notamment un atome d'halogène, un groupe 2,2-dichloro-cycloprope, un groupe (4-chlorophényle)hydroxyméthyle, un groupe 4-chlorobenzoyle ou un groupe 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle et R_0 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ramifié ou non.

Dans cette famille on connaît notamment (i) le clofibrate qui a pour nomenclature : ester éthylique de l'acide 4-chlorophénoxy-2-méthyl-propionique ou 2-(4-chlorophénoxy)-2-méthylpropionate d'éthyle, et (ii) le fénofibrate qui a pour nomenclature : 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-(4-chlorobenzoyl)phénoxy-2-méthyl-propionique ou 2-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy-2-méthylpropionate d'isopropyle et qui est le produit de référence universel en tant qu'agent hypolipidémiant et hypocholestérolémiant.

On sait que l'on a déjà préconisé dans le passé différentes méthodes de synthèse des fibrates. Le document de brevet GB-A-860 303, relatif à l'obtention du clofibrate, propose de faire réagir un phénol de formule $4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$ sur un mélange acétone/chloroforme en présence de soude puis d'estérifier l'acide ainsi obtenu au moyen d'alcool éthylique.

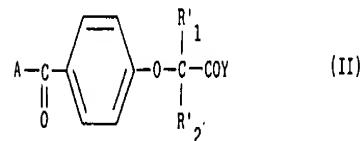
Le document de brevet GB-A-1 415 295, relatif à l'obtention du fénofibrate propose un procédé analogue à celui de GB-A-860 303 précité, et qui comprend les étapes suivantes :

(a) réaction d'un mélange acétone/chloroforme avec la (4-chlorophényle)-(4-hydroxyphényle)-méthanone,

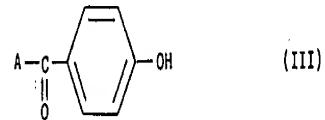
(b) transformation de l'acide obtenu suivant ladite réaction en chlorure d'acide, puis

(c) estérification par réaction de l'alcool isopropylique sur ledit chlorure d'acide.

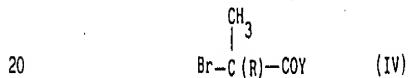
Par ailleurs, GB-A-1 539 897, indique qu'il est possible d'accéder aux composés de formule



où, en particulier, A est un radical phényle substitué par un atome d'halogène, R'_1 et R'_2 identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, et, Y représente un groupe hydroxy ou un groupe alkoxy, d'une part, selon la méthode dite "acétone/chloroforme" mettant en oeuvre ledit mélange acétone-chloroforme, d'autre part, par condensation dans un solvant approprié d'un phénol substitué de formule



avec un dérivé bromé de formule



Selon la nature du groupe R que l'on souhaite obtenir dans le produit final, notamment à partir du dérivé d'acide 2-bromopropionique de formule IV ci-dessus comportant ledit groupe R, il est plus particulièrement recommandé dans GB-A-1 539 897 :

(i) de ne pas utiliser la réaction III + IV, lorsque R est CH_3 , mais de mettre en oeuvre la méthode dite "acétone/chloroforme" pour l'obtention d'un dérivé d'acide 2-phénoxy-2-méthylpropionique appartenant à l'ensemble des fibrates, et

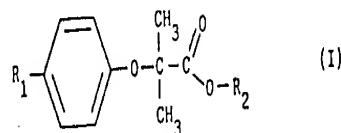
(ii) de mettre en oeuvre la réaction III + IV,
lorsque R est H, pour l'obtention d'un dérivé
d'acide 2-phénoxypropionique,

ladite réaction du phénol III avec le dérivé bromé IV étant réalisé
5 dans un solvant organique, tel que l'éthanol ou la méthylisobutyl-
cétone, en présence de K_2CO_3 .

Ainsi selon la description de GB-A-1 539 897 on obtient
le 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-propionate d'éthyle avec un
rendement de 76 % lorsque l'on fait réagir dans des proportions
environ molaires, le 2-bromopropionate d'éthyle (i.e. le composé
10 de formule IV où R = H, et Y = OCH_2CH_3) avec la (4-chlorophényl)-
(4-hydroxyphényl)-méthanone / i.e. le composé de formule III où A
est $4-ClC_6H_4$ et qui répond également à la nomenclature de
 $6-5$
4-(4-chlorobenzoyl)-phénol / dans la méthylisobutylcétone en présence
de K_2CO_3 .

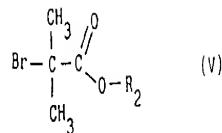
Selon l'invention on préconise une nouvelle technique
pour résoudre le problème de la synthèse des fibrates. Cette techni-
que, qui conduit à des rendements nettement supérieurs à ceux de
l'art antérieur le plus proche, va de façon surprenante à l'encontre
de l'enseignement de GB-A-1 539 897 en ce sens qu'elle met en
oeuvre la réaction d'un dérivé bromé de formule IV où R est CH_3
avec un phénol de formule III, en l'absence de solvant.

Le procédé de préparation selon l'invention pour la
préparation d'un fibrate de formule

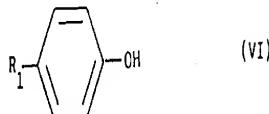


25 dans laquelle R₁ représente notamment un atome d'halogène (en
particulier F, Cl, Br, l'halogène préféré étant Cl), un groupe
2,2-dichlorocyclopropyle, un groupe (4-chlorophényl)hydroxyméthyle
de formule $4-ClC_6H_4CH(OH)$, un groupe 4-chlorobenzoyle ou un groupe
30 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle, et R₂ représente un groupe alkyle en
 C_1-C_4 à chaîne hydrocarbonate linéaire ou ramifiée, est caractérisé
en ce que l'on fait réagir, en l'absence de solvant, un excès par
rapport aux conditions stoechiométriques de 2-bromo-2-méthylpropio-

nate d'alkyle de formule :



5 où R₂ est défini comme indiqué ci-dessus, avec un phénol substitué
de formule



où R₁ est défini comme indiqué ci-dessus, en présence d'un excès
de K_2CO_3 par rapport aux conditions stoechiométriques, à une tem-
pérature supérieure ou égale à 120°C, pendant au moins 2 heures.



Selon un mode de mise en oeuvre de ce procédé, le fibrate
ainsi obtenu est isolé directement du milieu réactionnel par préci-
pitation, extraction ou distillation.

15 Selon un autre mode de réalisation le milieu réactionnel
contenant le fibrate provenant de la réaction V + VI est traité
par un acide fort (notamment HCl , H_2SO_4) pour neutraliser l'excès
de K_2CO_3 , le fibrate ainsi obtenu ensuite isolé du milieu
réactionnel résultant par précipitation, extraction ou distillation.

20 Pour isoler le fibrate obtenu selon le procédé de
l'invention on procède à (i) une opération de précipitation lorsque
ledit fibrate est un solide (c'est le cas du fénofibrate, de ses
analogues de formule I ci-dessus, et des esters homologues du cipro-
fibrate), ou (ii) une opération d'extraction au moyen d'un solvant
approprié ou une opération de distillation lorsque ledit fibrate
25 est liquide ou huileux (c'est le cas du clofibrate et des esters
homologues du bázafibrate).

Les conditions stoechiométriques comprennent la réaction
de 1 mole de VI avec 1 mole de V en présence de 0,5 mole de K_2CO_3 .
Comme indiqué ci-dessus, on réalise la réaction VI + V de telle
30 façon que le dérivé bromé VI et K_2CO_3 soient en excès par rapport

auxdites conditions stoechiométriques. De façon avantageuse, l'on fera réagir à une température de 120 à 160°C, pendant 3 à 6 heures, 1 mole de phénol substitué de formule VI avec environ 1,7 à environ 2,3 moles de dérivé de formule V, en présence d'environ 0,8 à environ 1,2 moles de K_2CO_3 .

Quand elle est effectuée, la neutralisation de l'excès de K_2CO_3 par un acide fort est réalisée à une température inférieure ou égale à 120°C et de préférence à une température voisine de 100°C. L'acide fort est avantageusement un acide minéral tel que HCl et mieux H_2SO_4 .

En bref le procédé selon l'invention pour préparer un ester de formule I comprend les deux ou trois étages qui suivent

1^o) l'on fait réagir, en l'absence de solvant, pendant au moins 2 heures (de préférence pendant 3 à 6 heures), environ une mole de VI avec environ 1,7 à environ 2,3 moles de V (de préférence environ 2 moles de V), en présence de environ 0,8 à environ 1,2 moles de K_2CO_3 (de préférence environ 1 mole de K_2CO_3), à une température de 120°C à 160°C (de préférence à une température de 140°C à 145°C),

2^o) le cas échéant, on neutralise l'excès de K_2CO_3 par un acide fort à une température inférieure à 120°C, et

3^o) on isole le fibrate du milieu réactionnel par précipitation à une température inférieure à 60°C, par extraction ou par distillation.

Le meilleur mode de mise en oeuvre que l'on préconise pour préparer le fénofibrate suivant le procédé selon l'invention consiste à :

(a) faire réagir, en l'absence de solvant, pendant environ 5 heures, environ 1 mole de VI où R, est le groupe 4-chlorobenzoyle avec environ 2 moles de V où R₂ est le groupe isopropyle, en présence de environ 1 mole de K_2CO_3 , à une température de environ 140°C à environ 145°C,

(b) après addition d'isopropanol aqueux au milieu réactionnel ainsi obtenu, neutraliser l'excès de K_2CO_3 par l'acide sulfurique à une température voisine de 100°C,

(c) refroidir le milieu réactionnel à une température comprise entre 15 et 25°C et recueillir le précipité de fénofibrate, qui s'est formé, par filtration,

5 (d) laver le précipité de fénofibrate ainsi recueilli successivement à la soude puis à l'eau, et
(e) recristalliser le fénofibrate de l'isopropanol aqueux.

Le procédé selon l'invention est également applicable à la préparation des fibrates, qui tels les ciprofibrate et 10 bézafibrate présentent un groupe acide carboxylique R₀ = H au lieu d'un groupe carboxylate. Toutefois eu égard au rendement de la réaction VI + dérivé bromé V dans lequel R₂ serait H, on préfère plutôt opérer en deux stades à savoir : préparation de l'ester correspondant selon le procédé de l'invention à partir d'un dérivé bromé V où R₂ est un groupe alkyle puis saponification dudit ester pour obtenir l'acide souhaité.



15 Dans le tableau I qui suit on a consigné les résultats des essais comparatifs qui ont été entrepris pour montrer l'intérêt du procédé de l'invention (Ex 1) sans utilisation d'un solvant pour la réaction V + VI, par rapport à l'utilisation de la même réaction avec un solvant (CP1-CP4) selon l'enseignement de GB-A-1 539 897, pour la synthèse du fénofibrate. Dans le tableau I on a également mentionné par commodité les rendements de la préparation du fénofibrate selon la méthode dite "acétone/chloroforme" 20 (CP6) et du 2-[(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]propionate d'éthyle (CP5) selon la réaction III + IV où R est H en présence d'un solvant. Les solvants utilisés dans les exemples comparatifs CP1 et CP2 sont ceux mentionnés spécifiquement dans GB-A-1 539 897, les solvants utilisés dans les exemples comparatifs CP3 et CP4 sont inclus dans 25 l'enseignement de GB-A-1 539 897 sans être toutefois spécifiquement exemplifiés dans ledit document.

TABLEAU I

Exemples	Méthode (a) (Préparation)	Solvant	Produit obtenu	Rendement (%)
Ex 1	A (I)	-	fénofibrate	83,9
CP 1	B(II)	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{Cl})_3$	fénofibrate	27,7
CP 2	B(III)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	fénofibrate	34,7
CP 3	B (IV)	$\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$	fénofibrate	38,8
CP 4	B (V)	$\text{HCN}(\text{CH}_3)_2$	fénofibrate	19,3
CP 5	C	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	(b)	76
CP 6	D ("acétone/chloroforme")		fénofibrate	$\approx 70(c)$

Notes

(a) méthode :

A selon l'invention par réaction de VI avec $\text{BrC}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ sans solvant ;B selon l'enseignement de GB-A-1 539 897 par réaction de VI avec $\text{BrC}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ en présence d'un solvant ;C selon l'enseignement de GB-A-1 539 897 par réaction de VI avec $\text{BrCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ en présence d'un solvant ;

D selon l'enseignement de GB-A-1 539 897 par réaction (i) de VI avec le mélange acétone/chloroforme, puis (ii) estérification de l'acide correspondant

(b) 2-/4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy-/-propionate d'éthyle

(c) le rendement global de la méthode D est de 70 % environ ; plus précisément on obtient l'acide fénofibrique avec un rendement de 85 % (cet acide contient 3 à 4 % en poids de phénol VI qui n'a pas réagit) puis l'estérification est effectuée avec un rendement de 85 %

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre d'un exemple de préparation selon le procédé préconisé ici et d'exemples comparatifs selon l'art antérieur le plus proche (GB-A-1 539 897), pour l'obtention du fénofibrate.

5 Préparation I (Exemple 1)

Obtention du 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-/4- 4-chlorobenzoyl)-phénoxy/-2-méthyl-1-propanoïque (fénofibrate)

Dans un réacteur de 4 l équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 465 g (2 moles) de (4-chlorophénol)-(4-hydroxyphénol)-méthanone et 815 g (3,9 moles) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque (autre nomenclature : 2-bromo-2-méthylpropionate d'isopropyle). On porte le milieu à 120°C, puis on ajoute 265 g (1,92 moles) de carbonate de potassium à l'aide d'une ampoule à solide. On chauffe ensuite pendant 5 heures

15 à 140-145°C puis on refroidit le milieu réactionnel jusque vers 100°C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'alcool isopropylique aqueux puis acidifié à l'acide sulfurique. On refroidit ensuite à 18-20°C pour faire cristalliser le produit que l'on essore, lave avec une solution de soude puis à l'eau. On recristallise le produit de l'isopropanol. On obtient 605 g de fénofibrate (Rendement = 83,9 %) de pureté supérieure à 99,5 % (détermination par chromatographie liquide haute pression, en abrégé HPLC).

Préparation II : (exemple comparatif CP 1)

Dans un ballon à 3 cols de 1 l équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 46,5 g (0,2 mole) de (4-chlorophénol)-(4-hydroxyphénol)-méthanone, 35 g (0,25 mole) de carbonate de potassium et 400 ml de 4-méthyl-2-pentanone (autre nomenclature : méthylisobutylcétone). On porte à reflux pendant 2 heures pour former le sel de potassium de la (4-chlorophénol)-(4-hydroxyphénol)-méthanone, puis on ajoute 41,8 g (0,2 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque. On porte à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, on filtre les sels minéraux insolubles et on concentre le filtrat sous pression réduite. Le résidu résultant est repris avec de l'éther éthylique, lavé avec une solution de soude à 4 % puis à l'eau. Après évaporation du solvant, le résidu est recristallisé de l'éther isopropylique. On obtient 20 g de fénofibrate



(Rendement : 27,7 %).

Préparation III (Exemple comparatif CP 2)

Dans un ballon à 3 cols de 500 ml équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 200 ml d'éthanol anhydre. On ajoute ensuite, par fractions, 4,6 g (0,2 atome-gramme) de sodium. Quand tout le sodium est dissous on ajoute 46,5 g (0,2 mole) de (4-chlorophényle)-(4-hydroxyphényle)-méthanone et on porte à reflux pendant 30 minutes. On ajoute ensuite 41,8 g (0,2 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque et on porte à reflux pendant 8 heures. Après concentration, le milieu réactionnel est traité de la même façon que dans la préparation II. Par recristallisation, on obtient 25 g de fénofibrate (Rendement = 34,7 %).

Préparation IV : (exemple comparatif CP 3)

Dans un réacteur de 4 l équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit 1 l d'alcool isopropylique, 232,5 g (1 mole) de (4-chlorophényle)-(4-hydroxyphényle)méthanone, 138 g (1 mole) de carbonate de potassium et 355 g (1,7 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque. On chauffe doucement le milieu réactionnel, sous agitation vigoureuse, puis on maintient à reflux pendant 8 heures. On distille ensuite environ 400 ml d'alcool isopropylique puis on refroidit le milieu sous agitation. Le précipité formé est essoré puis lavé sous agitation en phase hétérogène par de l'eau. On essore puis lave à nouveau avec une solution de soude à 2 %, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Le produit essoré est purifié par recristallisation de l'alcool isopropylique. On obtient 140 g de fénifibrate (Rendement = 38,8 %).

Préparation V : (exemple comparatif CP 4)

Dans un ballon à 3 cols de 1 l, on introduit 300 ml de diméthylformamide, 100 g (0,43 mole) de (4-chlorophényle)-(4-hydroxyphényle)-méthanone et 68,2 g de carbonate de potassium (0,49 mole). On porte à reflux du solvant pendant 0,50 h, sous agitation vigoureuse, puis on ajoute 120 g (0,57 mole) de 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque. On maintient à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé avec l'eau, puis extrait au chloroforme. La phase

organique est ensuite lavée avec une solution de soude à 3 % en poids, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est recristallisé de l'alcool isopropylique. On obtient 30 g de fénofibrate (Rendement : 19,3 %).

5 Les préparations I-V données ci-dessus à titre d'illustration de l'invention et des exemples comparatifs mettent en évidence que le procédé selon l'invention permet d'obtenir

10 (i) des rendements très importants (83,9 % comparativement à la technique antérieure faisant intervenir un solvant (19 % à 39 %) ;

(ii) des produits de très haute pureté requise dans la préparation d'un médicament ;

(iii) un gain d'énergie par réduction des durées de réaction (essentiellement réduction des temps de chauffage) ;

15 (iv) une utilisation de solvant limitée aux cristallisations ;

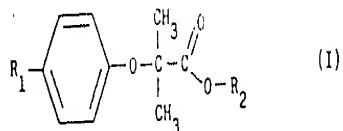
(v) une unité opératoire plus importante pour un même volume de réacteur.

Le procédé selon l'invention est directement applicable à l'échelle industrielle.

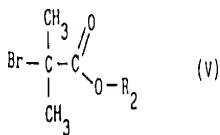


REVENDICATIONS

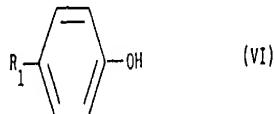
1. Procédé de préparation d'une substance choisie parmi l'ensemble des fibrates répondant à la formule générale



dans laquelle R_1 représente notamment un atome d'halogène (en particulier F, Cl, Br, l'atome d'halogène préféré étant Cl), un groupe 2,2-dichloroxyclopropyle, (4-chlorophényl)-hydroxyméthyle, 4-chlorobenzoyle ou 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle ; et R_2 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ dans lequel la chaîne hydrocarbonée est linéaire ou ramifiée, caractérisé en ce que on fait réagir, en l'absence de solvant, un excès, par rapport aux conditions stoechiométriques, de 2-bromo-2-méthylpropionate d'alkyle de formule



où R_2 est défini comme indiqué ci-dessus, avec un phénol substitué de formule



où R_1 est défini comme indiqué ci-dessus, en présence d'un excès, par rapport aux conditions stoechiométriques, de K_2CO_3 , à une température supérieure ou égale à 120°C pendant au moins 2 h.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en outre par le fait que le fibrate ainsi obtenu est isolé du milieu réactionnel par précipitation, extraction ou distillation.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en outre par le fait que le milieu réactionnel contenant le fibrate ainsi obtenu est traité par un acide fort pour neutraliser l'excès de

K_2CO_3 , le fibrate étant ensuite isolé du milieu réactionnel par précipitation, extraction ou distillation.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir à une température de 120 à 160°C, pendant 3 à 6

heures, 1 mole de VI avec environ 1,7 à environ 2,3 moles de V, en présence d'environ 0,8 à environ 1,2 moles de K_2CO_3 .

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir à une température de 140 à 145°C, 1 mole de VI avec environ 2 moles de V, en présence d'environ 1 mole de K_2CO_3 .

10 6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la neutralisation de l'excès de K_2CO_3 est effectuée au moyen d'acide sulfurique à une température inférieure ou égale à 120°C et de préférence voisine de 100°C.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

15 1°) l'on fait réagir, en l'absence de solvant pendant au moins 2 heures (de préférence pendant 3 à 6 heures), environ une mole de VI avec environ 1,7 en présence de environ 0,8 à environ 1,2 moles de K_2CO_3 (de préférence environ 1 mole de K_2CO_3), à une température de 120°C à 160°C (de préférence à une température de 140°C à 145°C),

2°) on neutralise l'excès de K_2CO_3 au moyen d'un acide fort à une température inférieure à 120°C, et

3°) on isole le fibrate du milieu réactionnel par précipitation à une température inférieure à 60°C, par extraction ou distillation.

- 25 8. Procédé selon la revendication 1, pour la préparation du fénofibrate, caractérisé en ce que

(a) l'on fait réagir, en l'absence de solvant pendant environ 5 heures, environ 1 mole de VI où R_1 est le groupe

30 4-chlorobenzoyle avec environ 2 moles de V où R_2 est le groupe isopropyle, en présence de environ 1 mole de K_2CO_3 , à une température de environ 140°C à environ 145°C,

(b) après addition d'isopropanol aqueux au milieu réactionnel ainsi obtenu, on neutralise l'excès de K_2CO_3 au moyen

35 d'acide sulfurique à une température voisine de 100°C,

(c) on refroidit le milieu réactionnel résultant

à une température comprise entre 15 et 25°C, et recueille par filtration le précipité de fénofibrate qui s'est formé,

(d) on lave le précipité ainsi filtré à la soude puis

5 à l'eau, puis

(e) recristallise le fénofibrate de l'isopropanol

aqueux.

9. Procédé de préparation selon la revendication 1, pour la synthèse d'un fibrate de formule I où $R_2 = H$, caractérisé en ce qu'on prépare l'ester correspondant selon le procédé de la revendication 1 par réaction du phénol substitué VI avec un 2-bromo-2-méthylpropionate d'alkyle de formule V où R_2 est un groupe alkyle en C_1-C_4 , en l'absence de solvant, puis saponifie l'ester résultant.

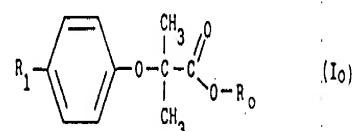


S. A. Fénié-Leroy
Conseiller en Propriété Industrielle
(Cabinet Gierulsky)
38 Avenue Hoche, 75008 Paris

NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE FIBRATES

La présente invention est relative à un nouveau procédé de préparation de fibrates.

On désigne par fibrates une famille de composés présentant des propriétés hypocholestérolémiantes et hypolipidémiantes et répondant à la formule générale :



où R_1 représente notamment un atome d'halogène, un groupe 2,2-dichloro-cyclopropyle, un groupe (4-chlorophényle)hydroxyméthyle, un groupe 4-chlorobenzoyle ou un groupe 2-(4-chlorobenzamido)-éthyle et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ramifié ou non.

Dans cette famille on connaît notamment (i) le clofibrate qui a pour nomenclature : ester éthylique de l'acide 4-chlorophénoxy-2-méthyl-propanoïque ou 2-(4-chlorophénoxy)-2-méthylpropionate d'éthyle, et (ii) le fénofibrate qui a pour nomenclature : 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthyl-propanoïque ou 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-phénoxy]-2-méthylpropionate d'isopropyle et qui est le produit de référence universel en tant qu'agent hypolipidémiant et hypocholestérolémiant.

On sait que l'on a déjà préconisé dans le passé différentes méthodes de synthèse des fibrates. Le document de brevet GB-A-860 303, relatif à l'obtention du clofibrate, propose de faire réagir un phénol de formule $4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$ sur un mélange acétone/chloroforme en présence de soude puis d'estérifier l'acide ainsi obtenu au moyen d'alcool éthylique.

Le document de brevet GB-A-1 415 295, relatif à l'obtention du fénofibrate propose un procédé analogue à celui de GB-A-860 303 précité, et qui comprend les étapes suivantes :

(a) réaction d'un mélange acétone/chloroforme avec la (4-chlorophényle)-(4-hydroxyphényle)-méthanone,

7